



Rekomendacja nr 4/2015

z dnia 16 stycznia 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Metformax 500
(Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 60 szt.;
Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg,
30 szt. we wskazaniu: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan
przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i
ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia
glukozy we krwi**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 60 szt., kod EAN: 5909990935253 – [REDACTED]
- Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990126316 – [REDACTED]

we wskazaniu: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że wyniki dostępnych badań odnoszących się do skuteczności metforminy w dawce 500 mg w niewystarczający sposób wykazują efektywność kliniczną ocenianej substancji czynnej stosowanej u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Niepewność oszacowań zawartych w analizie ekonomicznej jest zbyt duża, aby móc na ich podstawie wnioskować na temat efektywności kosztowej omawianej technologii medycznej.

Brak dokładnych informacji dotyczących populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku obniża wiarygodność oszacowań wnioskodawcy i jest znacznie niższa od wyników oszacowań Agencji.

Obecnie, niektóre produkty lecznicze, zawierające w swoim składzie metforminę w ramach zakresu wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją posiadają szersze wskazanie niż wnioskowane, a mianowicie: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy).



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego, dla których wnioskodawca, we wnioskach o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 60 szt., kod EAN: 5909990935253 – [REDACTED]
- Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990126316 – [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej (15.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina*).

Problem zdrowotny

Stan przedcukrzycowy rozpoznawany jest na podstawie nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG) lub nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT). Liczba osób w Polsce, u których występuje stan przedcukrzycowy może dwukrotnie przewyższać liczbę osób z cukrzycą (co najmniej 2,5 mln osób).

Stan przedcukrzycowy najczęściej przebiega bezobjawowo, stąd duża trudność we wczesnym jego zdiagnozowaniu.

Osobom, u których stwierdzi się występowanie IGT, zaleca się postępowanie zmierzające do prewencji występowania cukrzycy. Kluczowym elementem zaleceń lekarskich na tym etapie jest modyfikacja stylu życia, w tym zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej.

Alternatywna technologia medyczna

Według danych literaturowych oraz opinii ekspertów pacjentom ze stanem przeciwcukrzycowym, należy zalecić postępowanie zmierzające do prewencji występowania cukrzycy. Kluczowym elementem zaleceń lekarskich na tym etapie jest modyfikacja stylu życia, w tym zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej.

W ramach prewencji cukrzycy u osób z rozpoznany stanem przedcukrzycowym stosuje się także metforminę. W chwili obecnej niektóre spośród produktów leczniczych objętych refundacją, zawierających w swoim składzie metforminę jest refundowanych w poza rejestracyjnym wskazaniu: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy).

Opis wnioskowanego świadczenia

Chlorowodorek metforminy jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który wpływa na stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Nie wpływa na wydzielanie insuliny. Metformina ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego: wpływa na wytwarzanie glukozy w wątrobie, zmienia wrażliwość na insulinę w mięśniach i opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył dwa badania kliniczne z randomizacją dotyczące metforminy 500 mg stosowanej 2 razy na dobę u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT): Lehtovirta 2001 i Hydrie 2012.

Badanie Lehtovirta 2001, w którym porównywano efektywność kliniczną stosowania metforminy względem placebo oparto na niewielkiej populacji (N=40). W obu ramionach badania prawdopodobnie stosowano także standardowe poradnictwo medyczne (SMA). Jednocześnie wskazać należy, że nie odnaleziono w publikacji źródłowej badania informacji o tym, czy grupa objęta

badaniem była przed rozpoczęciem badania poddana diecie i ćwiczeniom fizycznym, które okazałyby się nieskuteczne, tj. nie doprowadziły do przywrócenia prawidłowego poziomu stężenia glukozy we krwi.

Ponadto, ocena wyników dotyczących skuteczności klinicznej metforminy w badaniu Lehtovirta 2001 w czasie 6-miesięcznego okresu obserwacji wskazuje na:

- brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia cukrzycy (po jednym przypadku w każdej grupie, OR = 1,0 [95%CI: 0,01; 82,58]),
- brak istotnych statystycznie różnic w zmianie parametrów kontroli glikemii,
- brak istotnych statystycznie różnic w liczbie pacjentów, u których odnotowano normoglikemię (powrót prawidłowego poziomu glikemii).
- istotną statystycznie różnicę na korzyść metforminy w zakresie metabolizmu glukozy po stymulacji insuliną (20% poprawa względem placebo, $p=0,01$), co wynikało głównie z istotnej statystycznie różnicy w oksydacji glukozy ($p=0,03$).

Ocena wyników dotyczących bezpieczeństwa terapii (na podstawie badania Lehtovirta 2001 w czasie 6-miesięcznego okresu obserwacji zaburzenia żołądkowo-jelitowe odnotowano u 40% pacjentów przyjmujących metforminę i u 25% pacjentów z grupy placebo, jednak zaobserwowana różnica nie była istotna statystycznie OR = 2,0 (95% CI: 0,43; 9,83).

Ocena badania Hydrie 2012, w którym uczestniczyło 317 pacjentów wskazuje, że porównywano w nim standardowe poradnictwo medyczne (SMA), zmianę stylu życia (LSM) oraz metformina jako interwencja łączona z LSM. Opis metodologii badania sugeruje, że byli to pacjenci z nowo zdiagnozowanym stanem przedcukrzycowym, co jest niezgodne z populacją docelową dla wnioskowanej technologii (pacjenci, u których za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi).

Ocena wyników badania Hydrie 2012 wskazuje, że metformina 500 mg stosowana 2 razy dziennie w połączeniu z LSM

- zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy w porównaniu do SMA, jednak efekt ten jest porównywalny do stosowania samego LSM: nowe przypadki cukrzycy (n/1000 osobomiesięcy): MET+LSM=2,3, LSM=2,5, SMA =8,6; RRR (95%CI): MET+LSM vs SMA: 76,5% (19,7; 93,1), LSM vs SMA: 71% (13,7; 90,3).

Ocena bezpieczeństwa terapii przeprowadzona w badaniu Hydrie 2012 wskazuje, że zaburzenia żołądkowo-jelitowe zaobserwowano u 5% pacjentów z grupy MET+LSM i nie zaobserwowano ich w grupie LSM, ani w grupie SMA.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu (bardzo często tj. $\geq 1/10$). Takie objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samoistnie.

Skuteczność praktyczna

Ocena badań dotyczących skuteczności praktycznej metforminy włączonych do analizy klinicznej wskazała na brak informacji o charakterystyce pacjentów objętych badaniem oraz na brak informacji o dawce metforminy zastosowanej w badaniu, przez co nie było ono uznane za wiarygodne źródło informacji o skuteczności terapii w ocenianym wskazaniu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono propozycji instrumentu podziału ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Metformax 500 (metformina) u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy (stan przedcukrzycowy) w warunkach polskich. Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności dla porównania MET + SMA vs SMA.

W opinii Agencji ograniczenia wiarygodności analizy ekonomicznej (m.in. skuteczność terapii oparta na badaniu, w którym metformina stosowana była w dawce 1500 mg/dz. przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania; niewłaściwe stopy dyskontowe dla kosztów profilaktyki cukrzycy) nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków dotyczących efektywności kosztowej technologii.

W ramach analizy weryfikacyjnej Agencja wykonała obliczenia, w których oszacowała cenę zbytu netto produktu leczniczego Metformax 500 przy której nastąpi zrównanie kosztów (z pozostałymi preparatami metforminy w dawce 500 mg refundowanymi we wskazaniu „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)” traktowanym jako wskazanie off-label). W zależności od przyjętego komparatora (inny produkt leczniczy zawierający metforminę i refundowany we wskazaniu: stan przedcukrzycowy) cena ta, z perspektywy wspólnej

Mając na względzie wpływ kosztów terapii na budżet płatnika publicznego przy w pierwszej kolejności należałoby przyjąć porównanie do najniższej ceny aktualnie refundowanej w tym wskazaniu metforminy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W opinii analityków, ze względu na to, że wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie, w którym preparaty zawierające metforminę są refundowane off-label, istnieje możliwość, że w przypadku objęcia preparatu Metformax 500 refundacją we wnioskowanym wskazaniu, jako refundacją wskazania rejestracyjnego, pozostałe preparaty metforminy w dalszym ciągu będą refundowane off-label. Przy takim scenariuszu jako refundowany komparator dla preparatu Metformax należałoby uznać inne preparaty zawierające metforminę w dawce 500 mg i zachodziłyby okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Według oszacowań Agencji dla porównania kosztów stosowania w perspektywie wspólnej, cena zbytu netto produktu leczniczego Metformax 500 przy której nastąpi zrównanie kosztów (z pozostałymi preparatami metforminy w dawce 500 mg refundowanymi we wskazaniu „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)” traktowanym jako wskazanie off-label), tj spełniająca zapisy art. 13 ustawy o refundacji,

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta) wynikających z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Metformax 500 we wskazaniu: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

W analizie rozważono scenariusz istniejący zakładający brak refundacji preparatu Metformax 500 we wnioskowanym wskazaniu oraz równoczesną kontynuację stanu aktualnego (od maja 2015 r.) dla pozostałych produktów leczniczych zawierających metforminę refundowanych obecnie we wskazaniu

nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy) traktowanym jako wskazanie pozarejestacyjne oraz scenariusz nowy zakładający refundację preparatu Metformax 500 od marca 2015 roku we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej. W scenariuszu tym założono czasowe przejście rynku przez Metformax 500 po wycofaniu (od maja 2015 r.) innych leków zawierających metforminę stosowanych we wskazaniu pozarejestacyjnym nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy).

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Metformax 500 w leczeniu dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (w stanie przedcukrzycowym), u których za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowej glukozy we krwi roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na terapię z udziałem metforminy zmaleją o 199 014 PLN w I roku (refundacja począwszy od marca 2015 roku) oraz wzrosną o 286 858 PLN w II roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”, natomiast roczne wydatki pacjenta zmaleją o 987 062 PLN w I roku (refundacja począwszy od marca 2015 roku) oraz o 1 192 738 PLN w II roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Do największych, w opinii analityków Agencji, ograniczeń oszacowań wnioskodawcy należy brak uwzględnienia wariantów wskazujących na wzrost populacji docelowej po objęciu refundacją preparatów metforminy we wskazaniach on-label. W związku z ograniczeniami analizy wnioskodawcy zdecydowano się oszacować wpływ na budżet płatnika publicznego przy uwzględnieniu alternatywnych założeń.

Według oszacowań Agencji w drugim roku po objęciu refundacją wydatki płatnika publicznego

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit”.

Rozwiązanie to nie spełnia kryteriów rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji. Kryteria te wskazują, iż analiza racjonalizacyjna „powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”. Rozwiązania przedstawione przez wnioskodawcę nie obejmują objęcia refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego czy wyrobów medycznych.

W związku z powyższym w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się na nieprzedstawianie założeń i wyników analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących stosowania metforminy (w monoterapii) we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie wyszukanych wytycznych klinicznych stosowanie metforminy w rozważanym wskazaniu rekomendowane jest przez 5 instytucji, spośród 7, które wydały zalecenia dotyczące leczenia wnioskowanego wskazania: Polskie PTD, 2014 r. zaleca stosowanie metforminy zwłaszcza przy współistniejących IGT i IFG (brak zaleceń dot. dawki leku); Polskie Towarzystwo Badań nad Otyłością 2011 r. również zaleca stosowanie metforminy u pacjentów z IGT i IFG (w dawce początkowo 500 mg, a następnie 850 mg 2 razy dziennie, jako uzupełnienie strategii modyfikacji stylu życia); American Diabetes Association 2014 r. zaleca stosowanie metforminy u pacjentów z IGT i IFG (brak zaleceń dot. dawki leku). Zalecenia National Institute for Health and Care Excellence 2014 odnoszą się do pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy (wskazując niską dawkę metforminy – przykładowo 500 mg/dzień – od której należy rozpocząć leczenie, stopniowo zwiększając dawkę do 1500 – 2000 mg/dzień), natomiast American Association of Clinical Endocrinologists 2013 wskazuje ogólnie stan przedcukrzycowy (brak zaleceń dot. dawki leku). W rekomendacjach europejskich organizacji European Society of Cardiology oraz European Association for the Study of Diabetes z 2013 r. dotyczących leczenia wnioskowanego wskazania, brak jest zaleceń odnoszących się do ocenianej interwencji.

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Metformax 500 nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu w żadnym kraju EU/EFTA (na 30 wskazanych: Austria, Belgia, Bułgaria, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Liechtenstein, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Malta, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3.11.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-677/MR/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 60 szt., kod EAN: 5909990935253; Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990126316 we wskazaniu: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady
2. Raport nr AOTM-OT-4350-44/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Metformax 500 (metformina) we wskazaniu: „Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”. Analiza weryfikacyjna.